

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРІВ ФОЛІКУЛОГЕНЕЗУ В ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Характеристика параметрів фолікулогенезу в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки у програмах допоміжних репродуктивних технологій

С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Медичний центр «Клініка професора С. Хміля», м. Тернопіль

Резюме. Існує безліч дискусій щодо впливу лейоміоми матки на результати допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Міоматозні вузли знижують частоту позитивних результатів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) і підвищують частоту самовільних викиднів.

Мета дослідження – вивчити ефективність запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста рилізінг гормону, гістерорезектоскопію, консервативну міомектомію у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку в програмах допоміжних репродуктивних технологій на показники фолікулогенезу.

Матеріали і методи. Клінічне дослідження виконувалось упродовж 2014–2020 рр. на базі медичного центру «Клініка професора Стефана Хміля». Були включені 175 жінок репродуктивного віку, в яких діагностовано лейоміому матки, і яких поділили на наступні групи: основна А група – 137 жінок з лейоміомою матки, яку надалі для оцінки проведеного лікування поділили на підгрупи А1 – 55 жінок з ЛМ після консервативної міомектомії із запропонованим лікувальним комплексом (ЛК), А2 – 45 жінок із ЛМ після гістероскопії та ЛК, А3 – 37 із ЛМ та запропонованим медикаментозним лікуванням без оперативного видалення лейоміоми матки; порівняння (ПГ Б) група – 38 жінок з ЛМ та загальноприйнятим лікуванням. Усім пацієнткам із субкомозно-інтрамуральним та субсерозним розміщенням міоматозних вузлів проводили гормональну підготовку агоністами гонадотропін-рилізінг гормонів перед міомектомією. Оперативні втручання проводились різними методами, залежно від локалізації фіброматозних вузлів (гістерорезектоскопія, лапаротомічний та лапароскопічний методи). Після проведеного оперативного втручання пацієнткам призначали за 3 місяці перед проведенням та в протоколі КОС до пункції фолікулів прегравідарну підготовку.

©С. В. Хміль, Ю. Б. Дроздовська, 2021

Characteristics of parameters of folliculogenesis in women with infertility on the background of uterine leiomyoma in programs of assisted reproductive technologies

S. V. Khmil, Yu. B. Drozdovska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
Medical Center "Professor S. Khmil Clinic", Ternopil

e-mail: khmil@tdmu.edu.ua

Resume. There is much discussion about the effect of uterine leiomyoma on the results of assisted reproductive technologies (ART). Myomas reduce the frequency of positive results of in vitro fertilization (IVF) and increase the frequency of miscarriages.

The aim of the study – to study the effectiveness of the proposed treatment regimen, which includes the introduction of hormone releasing agonist, hysteroscopy, conservative myomectomy in women with infertility on the background of uterine leiomyoma (UL) and pregravid training in assisted reproductive technologies for folliculogenesis.

Materials and methods. The clinical study was performed during 2014–2020 on the basis of the medical center "Clinic of Professor Stefan Khmil". There were 175 women of reproductive age diagnosed with UL, who were divided into the following groups: main group A - 137 women with UL, which was further divided into subgroups A1 - 55 women with UL after conservative myomectomy with the proposed medical complex (MC), A2 - 45 women with UL after hysteroscopy and MC, A3 - 37 with UL and the proposed drug treatment without surgical removal of MC; comparison (PG B) group - 38 women with UL and conservative myomectomy. All patients with subcomous-intramural and subserous arrangement of myomatous nodes underwent hormonal training with gonadotropin-releasing hormone agonists before myomectomy. Surgical interventions were performed by different methods, depending on the location of fibroids (hysteroscopy, laparotomy and laparoscopic methods). After the operation, the patients were prescribed pre-pregnancy preparation 3 months before and in the controlled ovarian stimulation (COS) protocol before the follicle puncture.

Results. In women with infertility on the background of UL analysis of the parameters of the effectiveness of

Результати. У жінок з безпліддям на фоні ЛМ аналіз параметрів ефективності КОС показав, що у жінок із ЛМ після гістероскопії та запропонованого лікувального комплексу були вірогідно вищі – середня кількість фолікулів, діаметром понад 18 мм (на 16,00 %), середня кількість зрілих ооцитів (на 30,91 %), середня кількість запліднених ооцитів (на 36,00 %) та середня кількість перенесених ембріонів (на 45,16 %), стосовно групи порівняння.

Висновки. Використання запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста рилізінг гормону, гістерорезектоскопію у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку в програмах допоміжних репродуктивних технологій, яка включає вітамінний комплекс з інозитолом, препаратом вітаміну D₃ та препарат альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм, зменшує дозу гонадотропінів, тривалість контрольованої овуляторної стимуляції, а також покращує параметри індукції ооцитів, стосовно пацієнток з лейоміомою матки після консервативної міомектомії.

Ключові слова: лейоміома матки; гістерорезектоскопія; лапароскопія; екстракорпоральне запліднення; прегравідарна підготовка; ефективність.

ВСТУП

Лейоміома матки (ЛМ) – гормонозалежна доброякісна пухлина міометрія, частота виникнення якої у структурі гінекологічних захворювань, за даними різних авторів, коливається в межах від 10 до 30 % у жінок репродуктивного віку [1–3]. Частота лейоміом матки збільшується з віком та під час вагітності. Найчастіше її виявляють у жінок віком старше 35 років. Пік захворювання припадає на 35–45 років. Останнім часом спостерігається тенденція до виявлення цієї патології у молодих жінок віком до 20–25 років, що пов'язано зі спадковим характером захворювання. Лейоміома матки є найпоширенішою доброякісною пухлиною репродуктивної системи жінки. Кількість оперативних втручань з цією патологією складає близько 80 % від загальної кількості операційних втручань в гінекології [3].

До факторів ризику, які призводять до виникнення лейоміоми матки є: раннє чи пізнє менархе, рясні менструації, висока частота медичних абортів, наявність екстрагенітальної патології (особливо серцево-судинної), ендокринопатії, гіперестрогенії, гінекологічних захворювань (ендометріоз, аденоміоз, запальні захворювання статевих органів), тривала антибіотикотерапія, використання різних гормональних препаратів, внутрішньоматкова контрацепція, зниження імунітету [4, 5]. Простежується спадкова схильність до розвитку цього захворювання [5, 6]. Проте провідну роль в етіології відіграють гормональні порушення, доведений вплив статевих гормонів – естрогенів, прогестерону та їх рецепторів [7].

Лейоміома матки часто впливає на репродуктивну функцію жінок. Певну роль у розвитку без-

COS showed that women with UL after hysteroscopy and the proposed treatment complex were probably higher average number of follicles with a diameter of more than 18 mm (16.00%), the average number of mature oocytes (30.91 %), the average number of fertilized oocytes (by 36.00 %) and the average number of transferred embryos (by 45.16 %), relative to the comparison group.

Conclusions. The use of the proposed treatment regimen, which includes the introduction of hormone releasing agonist, hysteroresectoscopy in women with infertility on the background of uterine leiomyoma and pregravid training in assisted reproductive technology programs, which includes vitamin complex with inositol, vitamin D3 and alpha-lipoic acid with magnesium, reduces the dose of gonadotropins, the duration of controlled ovulatory stimulation, and improves the parameters of oocyte induction, vs patients with uterine leiomyoma after conservative myomectomy.

Key words: uterine leiomyoma; hysteroresectoscopy; laparoscopy; in vitro fertilization; pregravid training; effectiveness.

пліддя при цьому відіграють механічні фактори. При субмукозних та перешийкових розташуваннях міоматозного вузла виникає порушення транспорту та міграції сперматозоїдів; інтралігаментарні вузли великих розмірів (більше 5–6 см), субмукозні та вузли з локалізацією в ділянці трубних кутів матки призводять до порушення транспорту яйцеклітини; підвищена чи порушена скоротлива діяльність міометрія у хворих з інтрамуральними вузлами чи при множинній лейоміомі спричиняє порушення імплантації ембріона [5]. Таким чином, спираючись на дані сучасних дослідників, лейоміома матки у 20–30 % призводить до безпліддя та в 15–30 % випадків є причиною невиношування вагітності [8–10].

Існує безліч дискусій щодо впливу лейоміоми матки на результати допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Міоматозні вузли знижують частоту позитивних результатів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) і підвищують частоту самовільних викиднів. У ряді досліджень було показано, що субмукозні вузли погіршують імплантацію та настання вагітності при ЕКЗ [9, 11]. Операційне лікування лейоміоми матки включає гістеректомії та органозберігаючі операції – консервативну міомектомію. Видалення субмукозних вузлів за допомогою гістерорезектоскопії значно підвищує результат ЕКЗ. У мета-аналізі S. K. Sunkara (2010), в якому оцінювався перебіг та результати більш ніж 6000 циклів ЕКЗ, показано зниження частоти настання клінічної вагітності та пологів у жінок з інтрамуральною лейоміомою матки [12]. У роботі Suleyman Guven, Cavit Kart et al. було підтверджено, що інтрамуральна лейоміома (d<7см), без деформації порожнини матки, також негативно впливає на резуль-

тати допоміжних репродуктивних технологій, порівняно з контрольною групою жінок без цієї патології, тому пропонується оптимальний метод лікування перед проведенням ЕКЗ – консервативна міомектомія [13].

У зв'язку з цим виникає зацікавленість науковців щодо ефективності різних методів операційного лікування, прегравідарної підготовки, особливо їх вплив на ефективність контрольованої овуляторної стимуляції в протоколах ДРТ у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки, що потребує глибшого дослідження.

Метою дослідження було вивчити ефективність запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста релізинг гормону, гістерорезектоскопію, консервативну міомектомію у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку в програмах допоміжних репродуктивних технологій на показники фолікулогенезу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Клінічне дослідження виконувалось упродовж 2014–2020 рр. на базі медичного центру «Клініка професора С. Хміля» у м. Тернополі та м. Львові. Були включені 175 жінок репродуктивного віку, в яких діагностовано лейоміому матки, яких поділили на наступні групи: основна (ОГ) А група – 137 жінок з лейоміомою матки, яку надалі для оцінки проведеного лікування поділили на підгрупи А1 – 55 жінок з лейоміомою матки після консервативної міомектомії із запропонованим лікувальним комплексом (ЛК), А2 – 45 жінок із лейоміомою матки після гістероскопії та ЛК, А3 – 37 із лейоміомою матки та запропонованим медикаментозним лікуванням без оперативного видалення лейоміоми матки; група порівняння (Б) – 38 жінок з лейоміомою матки після консервативної міомектомії (рис.).

Усім пацієнткам із субмукозно-інтрамуральним та субсерозним розміщенням міоматозних вузлів

проводили гормональну підготовку агоністами гонадотропін-релізинг гормону (ГнРГ) («Диферелін» 3,75 мг внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів протягом 3 місяців) перед міомектомією. Мета передопераційного лікування агоністами ГнРГ полягає у зменшенні розмірів міоматозних вузлів, що полегшує проведення органозберігаючих операційних втручань. Оперативні втручання проводились різними методами, залежно від локалізації фіброматозних вузлів.

Жінкам А2 групи було проведено гістерорезектоскопію – сучасний органозберігаючий малоінвазивний хірургічний метод лікування пацієнтів із лейоміомою матки. Пацієнткам із субмукозно-інтрамуральним розташуванням міоматозного вузла – в два етапи. Гістерорезектоскопію проводили у дорсальному літотомічному положенні жінок механічним та електрохірургічним шляхом на 6–10 дні менструального циклу під загальним знеболюванням за допомогою гістерорезектоскопа (Karl Storz).

Операційне поле попередньо обробляли антисептичними розчинами, в асептичних умовах шийка матки оголювалась в дзеркалах; за допомогою кульових щипців захоплювали та фіксували за передню губу. Напрямок осі та довжину матки вимірювали матковим зондом, розширення цервікального каналу – за допомогою розширювачів Гегара до № 8. Після цього в порожнину матки вводили гістероскоп. Перед операційним втручанням під контролем телевізійної камери, оглядали та оцінювали стан порожнини матки, кутів матки, огляд вічка маткових труб, стан ендометрія, наявність та локалізацію патологічних утворень, цервікальний канал.

Вибір методу втручання залежав від локалізації та розмірів міоматозного вузла:

– механічним шляхом за допомогою ріжучої петлі проводили видалення субмукозних міоматозних вузлів на тонкій ніжці, в ділянці дна матки;

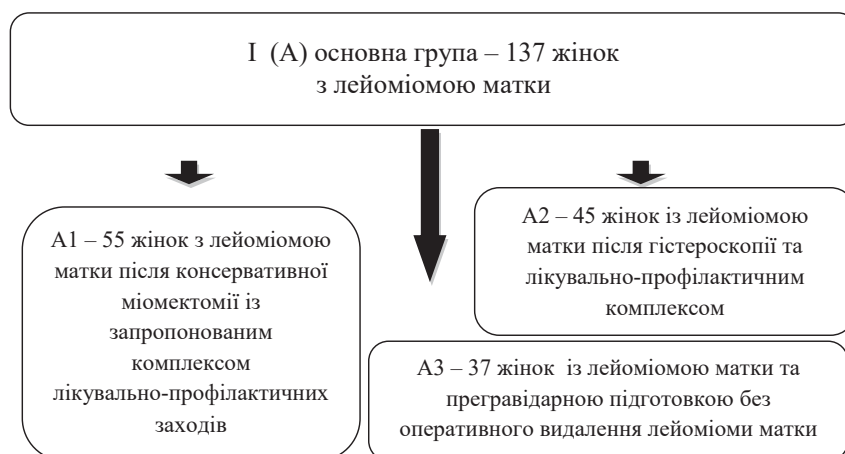


Рис. Поділ пацієнток основної групи, включених у дослідження.

– електрохірургічним шляхом (петлевим електродом) було проведено резекцію міоматозних вузлів із субмукозно-інтрамуральним розташуванням та субмукозних вузлів на широкій ніжці.

Усім пацієнткам після проведеного операційного втручання було призначено адекватну гемостатичну, антибактеріальну та гормональну терапію.

Іншим пацієнткам була проведена консервативна міомектомія з видаленням інтрамуральних та субсерозних міоматичних вузлів за допомогою лапаротомії та лапароскопічним методом.

Після проведеного оперативного втручання пацієнткам призначали за 3 місяці перед проведенням та в протоколі КОС до пункції фолікулів комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 plus» (інозитол – 2000 мг (вітамін B₆), вітамін С – 160 мг, вітамін Е – 12 мг, фолієва кислота – 400 мкг, селен – 55 мкг, глутатіон – 50 мг, цинк – 10 мг, лютеїн – 3 мг), 1 пакетик 1 раз на добу впродовж 3 місяців, препарат вітаміну D₃ «Еутилія D₃» по 2000 Од 1–2 рази/добу залежно від концентрації 25ОНД протягом 3 місяців та препарат «Пельвідол» (альфа-ліпоева кислота – 600 мг та магній – 241,2 мг) по 1 табл. 1 раз на день протягом 3 місяців.

Пацієнткам здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою рекомбінантного гонадотропіну корифолітропіну-альфа – «Елонва» з 2–3 дня менструального циклу. Препарат має пролонговану дію за рахунок модифікації карбоксикінцевого пептиду субоддиниці бета-ланцюга людського ФСГ. На 5–7 день протоколу, залежно від реакції яєчників, коли розмір фолікула досягав 14–15 мм, призначали щоденно антагоніст гонадотропін-рилізінг-гормон (антГнРГ) «Оргалутран» по 0,25 мг. На 8 день після введення «Елонва» продовжили стимуляцію рекомбінантним ФСГ «Пурегон» та сечовим препаратом «Менопур» до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули >18 мм). В якості тригера використовували агоніст-рилізінг гормон «Диферелін» (в групі порівняння 0,2 мг/мл одноразово, а в основній групі 0,2 мг/мл одноразово та через 12 год додатково вводили даний препарат у дозі 0,1 мг/мл). Тривалість контрольованої овуляторної стимуляції (КОС) та введення препаратів, у тому числі й тригера овуляції, визначали за даними ультразвукового та гормонального моніторингу.

Пункцію фолікулів та аспірацію фолікулярної рідини проводили під контролем трансвагінального датчика голками «COOK» (США) через 36 год після введення тригера овуляції в умовах малої операційної. В умовах IVF-лабораторії здійснювали запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів із подальшою вітрифікацією на 5–6 добу. Перед процедурою ICSI проводили оцінку ооцитів: незрілий ооцит на стадії профазі першого мейотичного поділу – GV, незрілий ооцит на стадії метафазі першого мейотичного поділу – MI, зрілий оо-

цит на стадії метафазі другого мейотичного поділу – MII.

Результати запліднення оцінювали через 16–19 год після процедури ICSI, показники дроблення та вихід бластоцист – на 3 та 5–6 дні. Перенос 1 або 2 ембріонів у порожнину матки проводили катетером «COOK», решта ембріонів були вітрифіковані. У подальшому жінкам призначали підтримувальну терапію препаратами прогестеронового ряду до отримання результату на β-ХГЛ. При позитивному результаті на вагітність підтримку проводили до 10–12 тижнів.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили усім пацієнткам, включеним у дослідження, апаратом «Voluson E8 Expert» при первинному і кожному наступному прийомі під час КОС, а також у наступні дні після пункції фолікулів; через 28 днів після переносу ембріонів у порожнину матки з метою візуалізації плідного яйця в порожнині матки та наявності серцебиття плода.

Усі пацієнтки підлягали детальному традиційному клініко-лабораторному обстеженню в гінекології відповідно локальних протоколів, які затверджені в даній клініці щодо ведення пацієнток з матковим фактором безпліддя та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні». У даному дослідженні були використані стандартні клініко-лабораторні обстеження згідно з нормативними документами (локальним наказам) надання амбулаторної і стаціонарної акушерсько-гінекологічної допомоги до та після операції міомектомії. Дослідження проводили згідно з принципами Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України.

Статистичні методи дослідження виконано за допомогою ліцензійної програми Statistica (версія 10; Statsoft, США). Для обробки кількісних величин застосовували традиційні методи параметричної статистики (середня величина, помилка середньої величини). Дані наведені у вигляді середніх арифметичних значень та стандартних відхилень. При порівнянні варіаційних рядів враховувались достовірні розходження ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у протоколі стимуляції усім жінкам, включеним у дослідження, призначали корифолітропін-альфа в дозі 100–150 МО залежно від маси тіла, при цьому середня додаткова доза рекомбінантного гонадотропіну (рФСГ) «Пурегон» була вірогідно нижча у групі A1 (на 16,37 %) та групі A2 (на 17,09 %) стосовно групи порівняння Б. Тривалість введення антагоніста ГнРГ «Оргалутран» мала тенденцію до зниження у жінок з лейо-

міомою матки після консервативної міомектомії із запропонованою прегравідарною підготовкою та у жінок із лейоміомою матки після гістероскопії та прегравідарною підготовкою. При цьому виявлено вірогідно меншу тривалість контрольованої овуляторної стимуляції у групах А1 (на 7,41 %), та А2 (на 6,10 %) стосовно групи порівняння Б (табл.).

Для максимального результату проведення ЕКЗ необхідно отримати достатню кількість зрілих ооцитів на тлі індукції супероуляції. У жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки аналіз параметрів ефективності КОС показав, що у жінок із лейоміомою матки після гістероскопії та запропонованого лікувального комплексу були вірогідно вищі середня кількість фолікулів, діаметром понад 18 мм (на 16,00 %), середня кількість зрілих ооцитів (на 30,91 %), середня кількість запліднених ооцитів (на 36,00 %) та середня кількість перенесених ембріонів (на 23,08 %), стосовно групи порівняння. Варто відмітити, що частка зрілих ооцитів практично не відрізнялася у жінок основної групи. Також встановлено, що середня кількість незрілих ооцитів (MI+GV) у жінок

дослідної групи мала тенденцію до зниження, стосовно групи порівняння (табл.).

Отримані дані свідчать про найбільшу ефективність гістероскопії та застосування прегравідарної підготовки, яка включала комбіновану терапію вітамінним комплексом «FT 500 plus», у складі якого містяться інозитол, вітамін С, вітамін Е, фолієва кислота, селен, глутатіон, цинк, лютеїн, препаратом вітаміну D₃ «Еутилія D₃» та препаратом «Пельвідол», у складі якого альфа-ліпоєва кислота та магній, у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки на показники фолікулогенезу. За даними наукових джерел, застосування препаратів з антиоксидантними властивостями дозволяє не тільки нормалізувати процеси вільнорадикального окиснення, активація яких лежить в основі лейоміоми матки, але й збалансувати рівні продукції гормонів статевих системи [14, 15]. Крім того, інозитолвмісні препарати та препарати вітаміну D₃ підвищують ефективність ЕКЗ за рахунок покращення якості яйцеклітин та ембріонів, підвищуючи частоту настання вагітності [16, 17].

Таблиця. Параметри фолікулогенезу в жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки (M±m)

| Призначення | A1 (n=55) | A2 (n=45) | A3 (n=37) | Б (n=38) |
|---|---------------|----------------|--------------|--------------|
| Корифолітропін-альфа – «Елонва» | 150 МО | 150 МО | 150 МО | 150 МО |
| Маса пацієнтки ≥60 кг | 100 МО | 100 МО | 100 МО | 100 МО |
| Маса пацієнтки ≤60 кг | | | | |
| Середня додаткова доза рекомбінантного гонадотропіну (рФСГ) «Пурегон», МО з 8 дня КОС | 705,25±35,90* | 700,65±48,50 * | 790,50±65,90 | 820,40±45,70 |
| Тривалість введення антагоніста ГнРГ «Оргалутран» 0,25 мг, дні | 4,9±0,19 | 4,7±0,22 | 5,3±0,21 | 5,5±0,25 |
| Тривалість стимуляції, дні | 10,52±0,23* | 10,65±0,25* | 10,80±0,20 | 11,30±0,19 |
| Середня кількість фолікулів, діаметром понад 18 мм | 12,50±0,74 | 13,20±0,92* | 11,30±0,90 | 10,25±0,64 |
| Середня кількість отриманих ооцитів | 8,1±1,1 | 8,7±0,6* | 8,0±0,8 | 7,5±0,4 |
| Середня кількість зрілих ооцитів MII | 6,9±0,5 | 7,2±0,4* | 6,5±0,6 | 5,5±0,4 |
| Частка зрілих ооцитів, % | 85,19 | 82,78 | 81,25 | 78,67 |
| Середня кількість незрілих ооцитів MI+GV | 1,2±0,5 | 1,5±0,4 | 1,4±0,3 | 2,0±0,3 |
| Середня кількість запліднених ооцитів | 6,2±0,7 | 6,8±0,5* | 5,6±0,6 | 5,0±0,4 |
| Середня кількість ембріонів | 4,1±0,4 | 4,5±0,3* | 3,9±0,6 | 3,1±0,5 |
| Середня кількість перенесених ембріонів | 1,8±0,3 | 1,6±0,2 | 1,4±0,5 | 1,3±0,5 |

Примітки: 1) * – вірогідна різниця між основними групами і групою порівняння (p>0,05);

2) # – вірогідна різниця між А3 та та іншими підгрупами основної групи (p>0,05).

ВИСНОВКИ

Використання запропонованої схеми лікування, що включає введення агоніста рилізінг гормону, гістерорезектоскопію у жінок із безпліддям на фоні лейоміоми матки та прегравідарну підготовку в програмах допоміжних репродуктивних технологій, яка включає вітамінний комплекс з інозитолом,

препаратом вітаміну D₃ та препарат альфа-ліпоєвої кислоти з магнієм, зменшує дозу гонадотропінів, тривалість контрольованої овуляторної стимуляції, а також покращує параметри індукції ооцитів стосовно пацієнтів із лейоміомою матки після консервативної міомектомії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки / А. Л. Тихомиров, А. А. Леденкова, А. Е. Батаева, В. Г. Абышова // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 5. – С. 115–119.
2. Бойко В. І. Диференційований підхід до хірургічного лікування міоми матки великих розмірів / В. І. Бойко, В. А. Терехов // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 7 (113). – С. 57–61.
3. Жилка Н. Я. Інноваційні підходи до лікування лейоміоми матки / Н. Я. Жилка // *Здоровье женщины*. – 2016. – № 7 (113). – С. 104–106.
4. Сторожук М. С. Клінічна характеристика жінок репродуктивного віку, хворих на міому матки / М. С. Сторожук, О. О. Проценко, О. Б. Мартинишин // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 7 (73). – С. 16–157.
5. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури) / А. Г. Корнацька, І. І. Ракша, І. С. Колесниченко, Г. В. Чубей // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 1 (97). – С. 10–13.
6. Вдовиченко Ю. П. Лейоміома матки: етіопатогенез, профілактика, діагностика та лікування / Ю. П. Вдовиченко, О. В. Голяновський, В. І. Лепушин // *Здоровье женщины*. – 2012. – № 3 (69). – С. 52–61.
7. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth / S. Yoshida, N. Ohara, Q. Xu [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28. – P. 260–273.
8. Сучасні погляди репродуктолога на етіопатогенез і лікування лейоміоми матки / Н. В. Авраменко, Д. Є. Барковський, О. В. Кабаченко, Д. В. Лецин // *Запорізький медичний журнал*. – 2017. – Т. 19, № 3 (102). – С. 381–386.
9. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes /

- Jei-Won Moon, Chung-Hoon Kim, Jun-Bum Kim [et al.] // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 42 (4). – P. 163–168.
10. Shchukina N. A. The clinical and morphological features of uterine myoma in young women / N. A. Shchukina, E. N. Sheina, I. V. Barinova // *Rossiysky vestnik akushera ginekologa*. – 2014. – No. 5. – P. 28–31.
11. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI - ET outcome / S. Guven, C. Kart, M. A. Unsal, E. Odaci // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 102. doi: 10.1186/1477-7827-11-102.
12. Sunkara S. K. The effects of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis / S. K. Sunkara, M. Khairy, T. El-Toukhy [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25 (2). – P. 418–429.
13. Clark N. A. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence / N. A. Clark, S. L. Mumford, J. H. Segars // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 26 (3). – P. 151–161.
14. The Biological Variation of Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) in Polycystic Ovarian Syndrome: Implications for SHBG as a Surrogate Marker of Insulin Resistance / V. Jayagopal, E. S. Kilpatrick, P. E. Jennings [et al.] // *JCEM*. – 2003. – Vol. 88, № 4. – P. 1528–1533.
15. Diamanti-Kandarakis E. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications / E. Diamanti-Kandarakis, A. Dunaif // *Endocr. Rev.* – 2012. – Vol. 33, № 6. – P. 981–1030.
16. Unfer V. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials / V. Unfer, F. Facchinetti, B. Orrù // *Endocrine Connections*. – 2017. – Vol. 6, № 8. – P. 647–658.
17. Vitamin D improves the outcome of in vitro fertilization (IVF) in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance / J. Zhao, S. Liu, Y. Wang [et al.] // *Minerva med.* – 2019. – Vol. 110, № 3. – P. 199–208.

REFERENCES

1. Tikhomirov A.L., Ledenkova A.A., Batayeva A.E. & Abishova V.G. Antagonisty retseptorov progesterona v strukture kompleksnogo organosokhranyayushchego lecheniya miomy matki [Progesterone receptor antagonists in the structure of complex organ-preserving treatment of uterine myoma]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*. 2012; 5: 115-119. [in Russian].
2. Boyko V.I. & Terekhov V.A. Dyferentsiiovanyi pidkhid do khirurhichnoho likuvannya miomy matky velykykh rozmiriv [Differentiated approach to surgical treatment of large uterine fibroids] *Zdorovye zhenshchiny – Health of Women*. 2016; 7 (113): 57-61. [in Ukrainian].
3. Zhylka N.Ya. Innovatsiini pidkhody do likuvannya leiomiomy matky [Innovative approaches to treatment of uterine leiomyomas]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of Women*. 2016; 7 (113): 104-106. [in Ukrainian].
4. Storozhuk M.S., Protsenko O.O. & Martynyshyn O.B. Klinichna kharakterystyka zhynok reprodutyvnoho viku, khvorykh na miomu matky [Clinical characteristics of women of reproductive age, patients with myoma of the

uterus]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of Women*. 2012; 7 (73): 16-157. [in Ukrainian].

5. Kornatska A.H., Raksha I.I., Kolesnychenko I.S. & Chubei H.V. Suchasni pohliady na etiologiiu, patohenez ta likuvannya leiomiomy matky u zhynok reprodutyvnoho viku (ohliad literatury) [Modern views on the etiology, pathogenesis and treatment of uterine leiomyomas in women of reproductive age (review of literature)]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of Women*. 2015; 1 (97): 10-13. [in Ukrainian].

6. Vdovychenko Yu.P., Holyanovskyy O.V. & Lepushyn V.I. Leiomioma matky: etiopatohenez, profilaktyka, diahnostyka ta likuvannya [Leiomyoma of the uterus: etiopathogenesis, prophylaxis, diagnosis and treatment]. *Zdorovye zhenshchiny – Health of Women*. 2012; 3 (69): 52-61. [in Ukrainian].

7. Yoshida S., Ohara N., Xu Q., Chen W., Wang J. & Nakabayashi K. Cell-type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28: 260-273.

8. Avramenko N.V., Barkovskiy D.Ye., Kabachenko O.V. & Letsyn D.V. Suchasni pohliady reprodutoloha na

etiopatogenez i likuvannya leiomiomy matky [Modern views of the reproductionist on etiopathogenesis and treatment of uterine leiomyomas]. Zaporizkyi medychnyi zhurnal – Zaporizhzhia Medical Journal. 2017; 3 (102): 381-386. [in Ukrainian].

9. Jei-Won Moon, Chung-Hoon Kim, Jun-Bum Kim, Sung-Hoon Kim, Hee-Dong Chae, & Byung-Moon Kang. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes. Clin. Exp. Reprod. Med. 2015; 42 (4): 163-168.

10. Shchukina N.A., Sheina E.N. & Barinova I.V. The clinical and morphological features of uterine myoma in young women. Rossiyskiy vestnik akushera ginekologa. 2014; 5: 28-31.

11. Guven S., Kart C., Unsal V.A. & Odaci E. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI - ET outcome. Reprod. Biol. Endocrinol. 2013; 11: 102. doi: 10.1186/1477-7827-11-102

12. Sunkara S.K., Khairy M., El-Toukhy T., Khalaf Y., & Coomarasamy A. The effects of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. 2010; 25 (2): 418-429.

13. Clark N.A., Mumford S.L. & Segars J.H. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2014; 26 (3): 151-161.

14. Jayagopal V., Kilpatrick E.S., Jennings P.E., et al. The Biological Variation of Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) in Polycystic Ovarian Syndrome: Implications for SHBG as a Surrogate Marker of Insulin Resistance. JCEM. 2003; 88(4):1528–1533.

15. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. Endocr. Rev. 2012; 33(6): 981–1030.

16. Unfer V., Facchinetti F., Orrù B. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. Endocrine Connections. 2017; 6(8): 647–658.

17. Zhao J., Liu S. , Wang Y. et al. Vitamin D improves the outcome of in vitro fertilization (IVF) in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. Minerva med. 2019; 110(3): 199–208.

Отримано 02.02.21